

M. Moreno-Iñiguez^{1,2}
F. Ortuño¹
J. Arbizu³
M. Millán¹
C. Soutullo¹
S. Cervera-Enguix¹

Estudio del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) mediante SPECT, en reposo y activación con el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST), en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento o tratados con neurolépticos atípicos

¹ Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica
Clínica Universitaria
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra

² Division of Child Psychiatry
Columbia-Presbyterian Hospital &
New York State Psychiatric Institute
Columbia University

³ Departamento de Medicina Nuclear
Clínica Universitaria
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra

Introducción. Corroborar la hipótesis de la hipofrontalidad en la esquizofrenia y estudiar la posible relación existente entre los síntomas positivos y negativos (medidos con la Escala de síndromes positivos y negativos, PANSS) y el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr), tanto en reposo como en activación mediante el Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Métodos. Comparamos el FSCr de un grupo de controles (n = 18) con el de un grupo de pacientes con esquizofrenia (n = 21) mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

Resultados. En el grupo control los índices de FSC frontal izquierdo en reposo y activación y derecho en activación son significativamente superiores a los de los pacientes. Únicamente en los controles el índice frontal derecho experimenta un incremento significativo como resultado de la activación. El FSC occipital derecho en activación se incrementa significativamente sólo en los pacientes. Observamos una correlación positiva significativa entre las puntuaciones de la PANSS-P y el índice frontal izquierdo en reposo. Síntomas aislados de la PANSS-N como dificultad en el pensamiento abstracto (N5) y falta de espontaneidad y fluidez en la conversación (N6) se asocian a hipoperfusión frontal en reposo. El embotamiento afectivo (N1) se asocia a hipoperfusión frontal izquierda en activación.

Conclusiones. Nuestros datos apoyan la hipótesis de la hipofrontalidad, tanto en reposo como en activación, es decir, entendida como la incapacidad de los pacientes con esquizofrenia para incrementar el FSC frontal durante la ejecución del WCST (activación). Los síntomas positivos de la esquizofrenia se asocian a hiperperfusión frontal izquierda.

Palabras clave:
Esquizofrenia. SPECT. PANSS. Corteza frontal.

Actas Esp Psiquiatr 2005;33(6):343-351

Proyecto financiado con ayuda a la investigación del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra.

Correspondencia:
Felipe Ortuño Sánchez-Pedreño
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica
Clínica Universitaria. Universidad de Navarra
Av. Pío XII, 36
31008 Pamplona (Navarra)
Correo electrónico: fortuneros@unav.es

Regional Cerebral Blood Flow SPECT study, at rest and during Wisconsin Card Sorting Test (WCST) performance, in schizophrenia naive patients or treated with atypical neuroleptics

Introduction. To corroborate the hypothesis of hypofrontality in schizophrenia and to study the relationship between positive/negative symptoms (measured by the positive and negative syndrome scale [PANSS]) and regional cortical blood flow (rCBF), both at rest and during the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) performance (activation).

Methods. We compared a control group (n = 18) to a group of patients with schizophrenia (n = 21) in terms of rCBF, measured by single photon emission computed tomography (SPECT).

Results. We found significantly higher left-frontal-CBF (during the WCST performance and at rest) and right-frontal-CBF (only at rest) in control subjects. Only the control group showed a right-frontal-CBF increase during activation. Only the patients group showed a significant right-occipital-CBF increase during the activation. We observed a positive significant correlation between the PANSS-P score and the left- frontal index at rest. Some negative symptoms such as difficulty in abstract thinking (N5) and lack of spontaneity and flow of conversation (N6) are associated to low frontal blood flow at rest. Affective blunting (N1) is associated to low left-frontal blood flow during activation.

Conclusions. Our data support the hypothesis of hypofrontality, at rest and during activation, which means the incapacity of schizophrenic patients to increase the frontal CBF while performing the WCST (activation). Schizophrenia positive symptoms are associated to high left-frontal blood flow.

Key words:
Schizophrenia. SPECT. PANSS. Frontal cortex.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años gran parte de los avances experimentados en el conocimiento de la fisiopatología de la esquizo-

frenia proceden de la investigación mediante técnicas de neuroimagen funcional. Los primeros estudios realizados con la técnica de inhalación de xenón y sondas corticales sugerían una disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) frontal en los pacientes con esquizofrenia en condiciones de reposo. Esta hipótesis fue confirmada años más tarde mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y SPECT y posteriormente, mediante estas técnicas, en condiciones de activación, es decir, durante la realización de tareas experimentales que hipotéticamente estimulan la corteza frontal, como el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)¹, el *Continuous Performance Test*² o el Test de la Torre de Londres³. Algunos de estos trabajos fueron efectuados en pacientes jóvenes con un primer brote psicótico y que nunca habían sido tratados con neurolépticos, por lo que probablemente los hallazgos referidos no se debían ni a la cronicidad del cuadro ni al tratamiento farmacológico^{2,4}. Se postuló entonces la llamada «hipótesis de la hipofrontalidad» en la esquizofrenia.

A lo largo de la década de 1990 se fue profundizando en la posible relación existente entre la psicopatología de la esquizofrenia y los hallazgos de neuroimagen encontrados hasta ese momento. Diversos trabajos relacionaban la hipoperfusión frontal en reposo, antes mencionada, y los síntomas negativos de la esquizofrenia⁵⁻⁷. Otros estudios sugerían la asociación de ciertos patrones de hiperfrontalidad con la sintomatología positiva de un episodio psicótico agudo en el contexto de una esquizofrenia⁸.

Paralelamente, la utilización de agua marcada con O¹⁵ en los estudios de PET o la aplicación de técnicas de análisis de imágenes funcionales, como el *Statistical Parametric Mapping*, permitieron la localización de las áreas cerebrales implicadas en la ejecución de tests neuropsicológicos como el WCST. En controles se implicaron principalmente las regiones frontales, y se postuló que podrían estar involucradas otras regiones cerebrales como las occipitales, parietales y temporales⁹, que podrían ser disfuncionales en la esquizofrenia.

En el presente trabajo estudiamos, mediante SPECT, el FSC regional (FSCr) de pacientes con esquizofrenia y lo comparamos con el de sujetos sanos, tratando de examinar si existen diferencias en reposo, lo que apoyaría la hipótesis de la hipofrontalidad definida como una disminución del FSC de las regiones frontales de pacientes con esquizofrenia¹⁰⁻¹². Al mismo tiempo nos proponemos corroborar la incapacidad de los pacientes con esquizofrenia para incrementar significativamente el FSCr de las regiones frontales en activación, es decir, cuando ejecutan el WCST¹³. Por otro lado, analizamos el papel que otras regiones cerebrales pueden ejercer en la realización de tareas complejas como las que se exigen durante la ejecución del WCST, que posiblemente involucra también a áreas temporales, parietales y occipitales. Finalmente tratamos de estudiar la posible relación existente entre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y los patrones de FSCr, no solamente en condiciones de reposo, sino también durante la realización del WCST.

OBJETIVOS

- Comprobar la hipótesis de la hipofrontalidad estudiando las variaciones del FSCr (decrementos e incrementos) que tienen lugar entre el reposo y la activación en sujetos control y pacientes con esquizofrenia. Para ello se analizaron no sólo las regiones frontales como se ha hecho clásicamente, sino las distintas áreas de la corteza cerebral que podrían estar involucradas en la realización de funciones ejecutivas, cuya alteración se ha enfatizado tan centralmente en la esquizofrenia (regiones frontales, temporales, parietales y occipitales).
- En segundo lugar, estudiar la relación que podría existir entre las variaciones flujométricas y la sintomatología de la esquizofrenia. Algunos estudios previos evidenciaban la asociación entre sintomatología negativa e hipoperfusión frontal en reposo, por lo que el aspecto novedoso de este objetivo lo constituía el hecho de plantearse si los síntomas y agrupaciones sintomáticas podrían predecirse mediante el análisis de las variaciones del flujo que tienen lugar durante la realización de la prueba del WCST, pues todos los estudios previos se habían realizado en condiciones de reposo.

En resumen, se quiere determinar qué regiones corticales estaban realmente implicadas en la ejecución del WCST, tanto en controles como en pacientes, intentando encontrar las posibles diferencias que existieran entre ambos grupos, y si existían grupos de síntomas que pudieran tener un correlato en neuroimagen funcional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

El estudio se efectuó en dos grupos: uno control, de voluntarios sin patología psiquiátrica (n = 18; edad: 26,61; desviación estándar (DE): 6,32; hombres/mujeres [h/m]: 13/5) y otro de pacientes con esquizofrenia (n = 21; edad: 25,59; DE: 6,28; h/m: 19/2) (tabla 1). Los criterios de inclusión común a ambos grupos fueron: tener una edad comprendida

Tabla 1

Características de los dos grupos de sujetos estudiados

	Controles (n = 19)	Casos (n = 21)	P
Edad (años)	25,6 (4,4)	26,6 (6,5)	0,640
Sexo: hombres/ mujeres (%)	73,3/26,7	88,2/11,8	0,383
Preferencia manual	16/3	19/2	0,601
Nivel de estudios: básico/medio/ universitario (%)	0/26,7/73,3	31,3/62,5/6,3	0,043

entre los 18 y 60 años, no encontrarse en período de gestación o lactancia, no presentar historia previa de dependencia o abstinencia de sustancias ni reciente de intoxicación (últimos 6 meses) y no presentar otra enfermedad en el momento del estudio. Se requirió el consentimiento informado de todos los participantes.

En el grupo control, otro criterio de inclusión fue el de no presentar antecedentes psiquiátricos y/o neurológicos personales ni familiares. Los criterios de exclusión fueron: un cociente intelectual inferior a 85, según la prueba de Raven, y en el grupo de pacientes el diagnóstico de algún trastorno mental distinto de esquizofrenia.

Los pacientes debían cumplir los criterios diagnósticos de esquizofrenia según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), así como los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). La evaluación diagnóstica la realizaron dos médicos-psiquiatras independientemente, uno era el investigador y otro el asignado al paciente para tratamiento. Sólo se incluyó a pacientes que presentaron concordancia diagnóstica entre los dos evaluadores. Previamente a las pruebas de SPECT se efectuó una evaluación psicopatológica mediante el sistema de la Asociación para la Metodología y Diagnóstico en Psiquiatría (AMDP) y se cumplimentó la escala de los síndromes positivo y negativo para la esquizofrenia (PANSS)^{14,15}. Se incluyó a cuatro pacientes que nunca habían recibido tratamiento neuroléptico (*neuroleptic-naive*) y a 17 en tratamiento con alguno de los siguientes neurolépticos atípicos: risperidona ($n = 10$; rango de dosis de 3 a 9 mg; dosis media: 6 mg), clozapina ($n = 3$; rango de dosis de 250 a 450 mg; dosis media: 300 mg) y olanzapina ($n = 4$; rango de dosis de 10 a 20 mg; dosis media: 15 mg).

Los pacientes fueron reclutados entre aquellos que acudieron a nuestro departamento para ser atendidos en el período comprendido entre 1997 y 1999. Presentaban una media de 4,5 años de evolución de enfermedad (DE: 3,3) y de 1,91 ingresos previos (DE: 1,90). Durante este mismo período de tiempo tomaron parte en el estudio los voluntarios del grupo control, integrado por estudiantes de medicina, médicos en formación y auxiliares clínicos.

La preferencia manual de los participantes se evaluó mediante el Cuestionario de Annett para la preferencia manual¹⁶ en su versión adaptada al castellano¹⁷. Según ésta, la preferencia manual se dividió en diestra y no diestra (agrupando las formas zurda y mixta). La relación entre diestros/no diestros fue en los pacientes de 19/2 y en los controles 15/3. Entre ambos grupos no resultaron diferencias significativas en edad, distribución según sexo y preferencia manual. Se observó una diferencia significativa únicamente en el nivel de estudios ($p = 0,043$), con una media de años de estudio mayor en los controles (media: 18,94; DE: 6,32) que en los pacientes (media: 14,82; DE: 4,63).

Procedimiento del SPECT

En los estudios de SPECT se utilizó el trazador de perfusión hexametil-propilen-amino-oxima marcado con tecnecio 99 metaestable (^{99m}Tc-HMPAO). La dosis administrada fue de 740-1.110 Mbq (13,32 Mbq/kg de peso) ^{99m}Tc-HMPAO inyectada de forma endovenosa.

Los estudios de SPECT se adquirieron 20 min después de la inyección utilizando una gamma-cámara (Siemens, Orbiter 75) equipada con un colimador astigmático (neurofocal) en una matriz de 128 × 128. Se efectuó una reconstrucción utilizando un filtro en rampa (frecuencia de corte: 1 Nyquist). Posteriormente se procesaron las imágenes en un ordenador Microdelta (Siemens), corrigiéndose por atenuación (método de Chang) y reorientándose según el plano formado por el polo inferior frontal y el plano inferior occipital. Se obtuvieron secciones tomográficas de 9 mm de grosor en los planos coronal, sagital y transversal o axial.

El aspecto que más se tuvo en cuenta para la preparación del paciente fue el de su capacidad de colaboración. En aquellos casos en que se producía un movimiento evidente se anulaba la prueba. No fue preciso sedar a ningún participante.

En cada sujeto se llevaron a cabo dos estudios de SPECT cerebral mediante ^{99m}Tc-HMPAO: uno en reposo y otro durante la activación mediante el WCST¹⁸.

Condición de reposo

Los sujetos se encontraban acostados en una camilla de exploración, en una habitación sin ruido, con los ojos abiertos durante 10 min antes y después de la inyección de ^{99m}Tc-HMPAO. Se pidió a los sujetos que no hablaran ni leyeran.

Tabla 2

Comparación de medias entre las respuestas correctas y los errores perseverativos de controles y pacientes

Student <i>t</i> test	n	t	Sign. (bilateral)
RC totales			
Controles	13	0,128	0,899
Pacientes	18		
Mann Whitney <i>U</i> test	n	U	Sign. (bilateral)
RC totales			
Controles	13	93.000	0,336
Pacientes	18		
EP totales			
Controles	13	47,500	0,005**
Pacientes	18		

RC: respuestas correctas; EP: errores perseverativos.

Condición de activación

El día siguiente al estudio de reposo se procedió a provocar la situación de activación mediante el WCST. El WCST¹⁹ es una prueba de resolución de problemas mediante razonamiento abstracto que hipotéticamente demanda la función del lóbulo frontal. La prueba se realizó en una habitación con una iluminación adecuada, un escritorio y dos sillas enfrentadas, una para el examinador y la otra para el probando. A éste se le había colocado, antes de la ejecución de la prueba, una vía para poder inyectarle posteriormente el radiotrazador. Las tarjetas de respuesta (2 × 64) debían ser ordenadas de acuerdo con 4 tarjetas de inicio. La inyección del radiotrazador se realizó cuando el sujeto había sido capaz de ordenar correcta y consecutivamente 5 cartas con el fin de garantizar que estuviera ya involucrado en la ejecución de la prueba, y continuó hasta que se completaron las 128 cartas totales. En caso de que algún participante no hubiera podido efectuar cinco aciertos consecutivos se habría administrado el trazador en la mitad de la prueba, es decir, tras ordenar 64 cartas.

Análisis de los datos de SPECT

Las imágenes de reposo y activación durante el WCST fueron evaluadas cualitativamente (examen visual) por dos especialistas en medicina nuclear y semicuantitativamente mediante el cálculo de índices de perfusión. Para la aproximación semicuantitativa se seleccionaron cuatro niveles de corte transversal o axial (superior, media, inferior y cerebelo). Se dibujaron regiones de interés (RDI) en tres niveles: a) nivel superior: corteza frontal superior y parietal superior (anterior, media y posterior); b) nivel medio: corteza frontal media (anterior y posterior) y parietal (anterior, media y posterior), y c) nivel inferior: corteza frontal inferior (anterior y posterior), temporal (anterior y posterior) y occipital. Las RDI fueron dibujadas siempre por el mismo especialista, primero en el hemisferio izquierdo (14 RDI) y luego se duplicaron en espejo en el derecho (28 RDI en total). En cada región cerebral las RDI fueron dibujadas en tres cortes consecutivos y se obtuvieron las cuentas medias por píxel. Los valores absolutos de cada RDI fueron normalizados mediante la siguiente fórmula $RDI = 100 \times \text{cuentas medias por píxel de la RDI} / \text{cuentas medias por píxel de todas las RDI dibujadas}$.

Calculando la media de las respectivas RDI se obtuvieron los índices frontales, temporales, parietales y occipitales derechos e izquierdos. Los índices se calcularon tanto en reposo como en activación.

Para llevar a cabo el primer objetivo resultaba de particular interés, por una parte, la comparación de posibles diferencias intergrupales en los distintos índices. Por otra, comprobar posibles diferencias entre el estado de reposo y el de activación dentro de cada grupo.

También dentro del primer objetivo interesaba valorar mediante un único parámetro si la hipotética activación

frontal con el WCST se efectuaba de manera lateralizada en los controles y si este efecto de lateralización los diferenciaba de los pacientes esquizofrénicos. Para ello realizamos el cálculo, tanto en reposo como en activación, de los índices de asimetría (IA) frontal, temporal, parietal y occipital, y comparamos reposo y activación en cada grupo. Utilizando los índices derechos (D) e izquierdos (I) frontales, temporales, parietales y occipitales obteníamos los cuatro índices de asimetría aplicando, respectivamente, la siguiente fórmula: $IA = 100 \times D - I / D + I$. Un índice de asimetría positivo significaba que el flujo estaba lateralizado hacia la derecha y viceversa.

Métodos estadísticos

Se estudió la normalidad de las variables continuas mediante el test de Shapiro-Wilk. Se efectuó una comparación de los índices de perfusión y asimetría, en reposo y activación, entre controles y casos, mediante test de la *t* de Student para muestras independientes, cuando la variable seguía una distribución normal, y mediante test de la *U* de Mann-Whitney en caso contrario. La comparación entre los parámetros del WCST entre pacientes y controles se efectuó mediante los mismos instrumentos.

También se compararon los índices de perfusión en reposo y activación mediante el test de la *t* de Student para muestras pareadas cuando la variable seguía una distribución normal y el test de los rangos con signo de Wilcoxon en caso contrario.

Para estudiar la asociación entre los índices y las variables psicopatológicas de la PANSS se utilizó la correlación de Spearman (*r*_S) debido a la naturaleza ordinal de estas últimas. Para estudiar la asociación de variables cualitativas se realizaron los tests de contingencia de χ^2 y la prueba exacta de Fisher (cuando fue necesario). Los resultados se presentan como media (DE). Se definió como significativo un valor de *p* bilateral menor de 0,05.

RESULTADOS

Comparación de los índices de perfusión, en reposo y activación entre ambos grupos (tabla 3)

Se advierte que el índice frontal izquierdo es significativamente superior en el grupo control, tanto en reposo (*p* = 0,017) como en activación (*p* = 0,025). También en este grupo el índice frontal derecho en activación resulta significativamente superior (*p* = 0,004).

El índice parietal derecho en reposo resulta significativamente superior en los pacientes (*p* = 0,007); en activación, la diferencia resulta no significativa (*p* = 0,08), aunque se aprecia esa misma tendencia a que sea superior en los pacientes.

No se observan diferencias significativas en los índices temporales ni occipitales.

Tabla 3 Comparación de índices de perfusión

Región de interés	Controles (n = 18)	Pacientes (n = 19)	p (controles frente a pacientes)
Frontal derecha			
Reposo	99,69 (2,6)	98,80 (3,0)	0,348
Activación	101,46 (2,7)	98,81 (2,5)	0,004
p (reposo frente a activación)	0,003	0,98	
Frontal izquierda			
Reposo	97,39 (2,8)	94,96 (2,9)	0,017
Activación	97,78 (3,1)	95,12 (2,5)	0,025
p (reposo frente a activación)	0,576	0,79	
Temporal derecha			
Reposo	100,51 (3,3)	100,65 (2,2)	0,88
Activación	99,77(3,4)	100,96 (1,8)	0,927
p (reposo frente a activación)	0,454	0,626	
Temporal izquierda			
Reposo	100,06 (4,1)	98,44 (2,5)	0,171
Activación	99,19 (4,4)	98,34 (2,2)	0,464
p (reposo frente a activación)	0,461	0,885	
Parietal derecha			
Reposo	100,09 (3,2)	102,68 (2,1)	0,007
Activación	100,46 (2,9)	101,92 (2,2)	0,08
p (reposo frente a activación)	0,66	0,171	
Parietal izquierda			
Reposo	99,9 (1,8)	100,47 (2,3)	0,439
Activación	100,26 (3,1)	100,55 (2,0)	0,48
p (reposo frente a activación)	0,63	0,856	
Occipital derecha			
Reposo	106,22 (3,9)	106,90 (3,3)	0,578
Activación	108,65 (5,7)	108,89 (3,2)	0,82
p (reposo frente a activación)	0,057	0,028	
Occipital izquierda			
Reposo	106,75 (5,3)	108,02 (3,4)	0,397
Activación	108,15 (6,8)	108,61 (4,2)	0,84
p (reposo frente a activación)	0,23	0,49	

Comparación de los índices de perfusión: reposo frente a activación, en cada grupo (tabla 3)

En el grupo control el índice frontal derecho experimenta un incremento significativo ($p = 0,003$).

En el grupo de pacientes el índice occipital derecho sufre un incremento significativo ($p = 0,028$), mientras en los controles resulta casi significativo ($p = 0,057$).

En los índices temporales y parietales no se observan variaciones significativas en ninguno de los grupos.

Comparación de los índices de asimetría (IA) (tabla 4)

En reposo tanto el IA frontal ($p = 0,0027$) como el IA parietal ($p = 0,036$) son significativamente superiores en los pacientes. No se observan diferencias en los IA temporal ni occipital entre ambos grupos.

Al comparar los IA entre ambas situaciones vemos que en los controles el IA frontal experimenta un incremento signifi-

Tabla 4 Comparación de índices de asimetría en condiciones de reposo y activación durante el WCST en controles y pacientes esquizofrénicos

Región de interés	Controles (n = 18)	Pacientes esquizofrénicos (n = 19)	p (controles frente a pacientes esquizofrénicos)
Frontal			
Reposo	1,17 (0,9)	1,98 (1,1)	0,027
Activación	1,87 (0,9)	1,90 (0,9)	0,647
p (reposo frente a activación)	0,032	0,815	
Temporal			
Reposo	0,23 (2,3)	1,11 (1,9)	0,223
Activación	0,40 (2,3)	0,80 (2,2)	0,577
p (reposo frente a activación)	0,927	0,663	
Parietal			
Reposo	0,08 (1,5)	1,08 (1,2)	0,036
Activación	0,17 (1,5)	0,59 (1,2)	0,341
p (reposo frente a activación)	0,959	0,277	
Occipital			
Reposo	-0,22 (1,0)	-0,52 (1,2)	0,427
Activación	0,26 (1,7)	0,14 (1,4)	0,535
p (reposo frente a activación)	0,142	0,047	

cativo, es decir, se incrementa la lateralización derecha. En los pacientes se advierte un descenso que no resulta significativo.

No se observan variaciones en los IA parietales ni temporales en ninguno de los grupos.

En ambos grupos se aprecian incrementos en el IA occipital, aunque sólo resultan significativos en el grupo de pacientes ($p = 0,047$).

Correlación entre índices y puntuación en la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS)

Como se observa en la tabla 4, la puntuación de la escala del síndrome positivo (PANSS-P) se correlaciona positiva y significativamente sólo con el índice frontal izquierdo en reposo ($r = 0,47$; $p = 0,048$).

La escala negativa (PANSS-N) no se correlaciona significativamente con ninguno de los índices, ni en reposo ni en activación. Examinando individualmente los síntomas que componen las escalas PANSS-P y PANSS-N se observan correlaciones significativas entre el índice frontal derecho en reposo y síntomas de excitación (P4) ($r = 0,51$; $p = 0,028$) y correlación inversa con dificultad en el pensamiento abstracto (N5) ($r = -0,49$; $p = 0,034$). El síntoma negativo falta de espontaneidad y fluidez en la conversación (N6) se correlaciona negativamente con el índice frontal izquierdo en reposo ($r = -0,47$; $p = 0,047$). Por otra parte, el síntoma negativo embotamiento afectivo (N1) se correlaciona negativamente con el índice frontal izquierdo en activación ($r = -0,50$; $p = 0,029$).

DISCUSIÓN

Los resultados sugieren que los controles basan la ejecución del WCST en una mayor estimulación de la corteza frontal, especialmente la derecha. Este resultado es congruente con los hallazgos de estudios previos efectuados en controles mediante PET²⁰ y resonancia magnética funcional (RMf)²¹. La corteza frontal está implicada en procesos de planificación y monitorización²². En una tarea compleja, como la ejecución del WCST, lo esperable es que el área frontal incremente su actividad en condiciones normales²¹. El grupo de pacientes presenta una menor actividad frontal izquierda, en reposo y activación, que el grupo control y además es incapaz de incrementar dicha actividad en respuesta a la activación. Tampoco consigue incrementar su actividad frontal derecha en respuesta a la activación, lo que les diferencia significativamente del grupo control. Estos datos concuerdan con hallazgos previos en cuanto a la incapacidad de los pacientes esquizofrénicos de activar la corteza frontal durante la ejecución del WCST⁸ y podrían estar relacionados con procesos de planificación, monitorización y selección de la atención hacia un estímulo concreto, inhibiendo otros para evitar la distracción. Este último proceso parece relacionado con la corteza

cingulada anterior que se encuentra dentro del área frontal. Esta región cerebral también se asocia clásicamente con aspectos afectivos y emocionales del entorno. El fracaso de los pacientes a la hora de incrementar su actividad durante la realización del WCST podría ser reflejo del embotamiento afectivo propio de la esquizofrenia.

Otros datos de interés secundario son que el WCST estimula en ambos grupos la corteza occipital, sobre todo la derecha. Este resultado concuerda con el de un estudio mediante SPECT llevado a cabo en controles que ha detectado incrementos en la perfusión de la corteza visual durante la ejecución del WCST⁹. Por tanto, pasar de una situación de reposo con ojos abiertos a otra de visualización y ejecución del WCST produce incrementos en las áreas occipitales correspondientes a una mayor perfusión de la corteza visual. Aunque sólo en el grupo de pacientes con esquizofrenia los incrementos en el índice occipital derecho alcanzan la significación estadística, lo que podría estar relacionado con una reorganización de su FSC, donde la actividad occipital fuera relativamente mayor en los pacientes, mientras la actividad frontal fuera relativamente menor que en los controles. Sin embargo, dado que en nuestro estudio no se han observado diferencias significativas entre grupos en los índices occipitales, no podemos concluir que difieran en la activación de la corteza occipital.

La correlación de la PANSS con los índices frontales ha aportado resultados concordantes con trabajos previos que sugerían la asociación de hiperfrontalidad con la intensidad de la sintomatología positiva en la esquizofrenia⁸ y respaldan la congruencia de la clasificación de este conjunto de síntomas en un subgrupo definido dentro del conjunto de los síntomas de la esquizofrenia.

No hemos encontrado datos significativos que relacionen la hipoperfusión frontal en reposo con la intensidad de los síntomas negativos, a pesar de que trabajos previos así lo sugerían⁵⁻⁷. Sin embargo, analizando cada síntoma independientemente observamos correlaciones inversas del FSCr con dificultad del pensamiento abstracto (N5) y falta de espontaneidad y fluidez en la conversación (N6). Esto significa que la mayor intensidad de estos dos síntomas negativos se asocia con una menor perfusión frontal en reposo, lo que va en favor del papel que ejerce la corteza frontal en la modulación del lenguaje y la integración del entorno en las funciones ejecutivas.

La intensidad del embotamiento afectivo se asocia a hipoperfusión frontal izquierda en activación. Este resultado podría significar que el embotamiento afectivo se manifiesta como una incapacidad para incrementar el FSC frontal en respuesta a una tarea ejecutiva, o bien que el incremento de la actividad frontal es necesario para la regulación de la afectividad en el contexto de una tarea ejecutiva.

El hecho de que en el presente estudio el subgrupo de síntomas negativos no se haya podido asociar significati-

Tabla 5

Correlaciones entre índices frontales, escalas PANSS-P y PANSS-N y síntomas aislados de la escala negativa, en activación y reposo

Índices frontales	PANSS-P	PANSS-N	Excitación (P4)	Embotamiento afectivo (N1)	Dificultad de pensamiento abstracto (N5)	Falta de espontaneidad y fluidez en la conversación (N6)
Derecho						
Reposo	0,30 (0,219)	-0,24 (0,320)	0,51 (0,028)	-0,41 (0,087)	-0,49 (0,034)	-0,06 (0,81)
Activación	0,12 (0,606)	-0,02 (0,932)	0,43 (0,062)	-0,36 (0,128)	-0,04 (0,851)	0,09 (0,69)
Izquierdo						
Reposo	0,47 (0,048)	-0,31 (0,210)	0,17 (0,483)	0,02 (0,922)	-0,28 (0,244)	-0,47 (0,047)
Activación	0,19 (0,425)	-0,10 (0,683)	0,25 (0,287)	-0,50 (0,029)	-0,19 (0,432)	0,11 (0,627)

vamente con hipoperfusión frontal, ni en reposo ni en activación, y que si lo hayan hecho determinados síntomas que además han presentado un patrón de asociación congruente (correlación inversa) con lo esperado, podría implicar una falta de homogeneidad de este subgrupo de síntomas, al contrario de lo que ocurre con los síntomas negativos.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones metodológicas:

- La definición anatómica del SPECT es limitada. Por esta razón posiblemente habría sido más adecuado utilizar otros métodos de neuroimagen cerebral como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la RMf. A pesar de ello, y teniendo en cuenta esas limitaciones, se eligieron regiones anatómicas que mostraban clara significación funcional y podían ser definidas fácilmente mediante SPECT.
- En el grupo de pacientes predominaban los que recibían o habían recibido en algún momento tratamiento con neurolépticos atípicos respecto a los que nunca habían sido tratados. Aunque no es bien conocida la influencia de los fármacos en los patrones de FSC, sí ha sido documentado que el efecto terapéutico de la risperidona y la clozapina en pacientes con esquizofrenia se acompaña de variaciones en la perfusión cortical de las áreas temporal y frontal en situación de reposo^{23,24}. Parece cierto que los pacientes con esquizofrenia pueden mejorar los rendimientos iniciales en el WCST tras ser tratados con neurolépticos atípicos²⁵ y que los rendimientos en el WCST están en relación con

los incrementos en la perfusión frontal. Han sido descritas pequeñas mejorías del síntoma perseveración tras un tratamiento a largo plazo²⁶. No parece que el tratamiento haya influido negativamente en el rendimiento de nuestros pacientes, teniendo en cuenta que no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en los parámetros del WCST, incluidas las respuestas correctas, salvo en la frecuencia de errores perseverativos, lo que por las características de la enfermedad era esperable y constituye una diferencia cualitativa (noten que aquí se ha suprimido una referencia de nuestro equipo investigador) más que una diferencia en el rendimiento global. Por otro lado, aunque esta cuestión necesita más trabajos que la investiguen, parece claro que los nuevos neurolépticos tienen un efecto mínimo sobre los síntomas negativos de la enfermedad²⁷ y que alguno, como la clozapina, han demostrado capacidad para equiparar las respuestas de los pacientes en pruebas neurocognitivas a las de los controles, como lo evidencia la presencia en ellos de un mayor efecto de *negative priming* que en los pacientes no tratados o en tratamiento con neurolépticos clásicos²⁸. El hecho de utilizar valores relativos de FSC reduciría el posible efecto de la medicación sobre los patrones de FSC.

- Como se menciona en el apartado de material y métodos encontramos diferencias significativas entre el nivel de educación de pacientes y controles, siendo los años de estudio significativamente mayores en el grupo control (tabla 1). Es evidente que esta diferencia podría influir en el rendimiento de una prueba neurocognitiva como el WCST; sin embargo, tal y como se ha mencionado en el punto anterior, no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento global de la prueba, únicamente en la frecuencia de

errores de tipo perseverativo, lo que implica una diferencia cualitativa esperable en pacientes con esquizofrenia.

- Respecto al análisis estadístico, debemos mencionar que cuando un test estadístico se utiliza para analizar los datos de un estudio acerca de algún aspecto clínico, algunos epidemiólogos y editores de revistas especializadas reclaman un criterio más estricto para la significación estadística que el convencional $p < 0,05$. Un problema central en trabajos de neuroimagen funcional, por su propia naturaleza, es el gran número de pruebas estadísticas que requieren, lo que podría generar falsos positivos. Esto podría tratar de resolverse a través del ajuste de Bonferroni; sin embargo, otros autores admiten que este método puede llegar a ser innecesario e incluso perjudicial al extraer inferencias estadísticas debido a que es demasiado estricto y podría eliminar activaciones verdaderas^{29,30}. Ajustar la significación según el número de pruebas realizadas puede así crear más problemas de los que resuelve. El simple hecho de describir la prueba y la significación estadística utilizadas es generalmente el mejor modo de atajar el problema de las múltiples comparaciones³¹. Nosotros hemos basado nuestro análisis en la experiencia clínica, definiendo claramente los objetivos e hipótesis de trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43: 114-24.
2. Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1990;156:216-27.
3. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R. Hypofrontality in neuroleptic-naïve and chronic schizophrenic patients: assessment with Xenon-133 single photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 943-58.
4. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LI, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet* 1997;349:1730-4.
5. Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry* 1991;158:340-45.
6. Sabri O, Erkwor R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 1997;349:1735-9.
7. Erkwor R, Sabri O, Steinmeyer EM, Bull U, Sass H. Psychopathological and SPECT findings in never-treated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:51-7.
8. Catafau AM, Parellada E, Lomeña F. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation Technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naïve patients with acute disease. *J Nucl Med* 1994;35:935-41.
9. Tien AY, Schlaepfer TE, Orr W, Pearlson GD. SPECT brain blood flow changes with continuous ligand infusion during previously learned WCST performance. *Psychiatry Res* 1998;82:47-52.
10. Paulman RG, Devous MD, Gregory RR, Herman JH, Jennings L, Bonte FJ, et al. Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neurophysiological assessment of schizophrenic brain function. *Biol Psychiatry* 1990;27:377-99.
11. Hawton K, Shepstone B, Soper N, Reznick L. Single-photon emission computerized tomography (SPECT) in Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990;156:425-7.
12. Erbas B, Kumbasar H, Erben G, Bekdik C. Tc-99m HMPAO/SPECT determination of regional cerebral blood flow changes in schizophrenics. *Clin Nucl Med* 1990;15:904-7.
13. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M. Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naïve schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res* 1994;55:131-9.
14. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Rating Manual. Social and Behavioral Science Documents 1984;17:28-9.
15. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994;53:31-40.
16. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychology* 1974;61:303-21.
17. Ortuño F, López P, Landecho I, Bonelli R. Estudio comparativo de la preferencia manual en pacientes esquizofrénicos mediante la versión española del cuestionario de preferencia manual de Annett. *Int J Clin Pract* [en prensa].
18. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naïve and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry* 1998;15:44:787-90.
19. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa: Psychological Assessments Resources, 1993.
20. Van Horn JD, Ellmore TM, Esposito G, Berman KF. Mapping voxel-based statistical power on parametric images. *Neuroimage* 1998;87:107.
21. Volz HP, Hubner G, Rzanny R, Rossger G, Preussler B, Eichhorn M, et al. High-energy phosphates in the frontal lobe correlate with Wisconsin Card Sorting Test performance in controls, not in schizophrenics: a 31 phosphorus magnetic resonance spectroscopic and neuropsychological investigation. *Schizophr Res* 1998; 31:37-47.
22. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implication for the cognitive emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-9.
23. Berman I, Merson A, Sison C. Regional cerebral blood flow changes associated with risperidone treatment in elderly schizophrenia patients: a pilot study. *Psychopharmacol-Bull* 1996; 32:95-100.
24. Molina-Rodríguez-V, Montz-Andree R, Perez-Castejon MJ. SPECT study of regional cerebral perfusion in neuroleptic-resistant schizophrenic patients who responded or did not respond to clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153:1343-6.

25. Rossi A, Mancini F, Stratta P. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:40-3.
26. Meltzer D. Perspective and the measurement of costs and benefits for cost-effectiveness analysis in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 3):32-7.
27. Perkins D, Lieberman J, Gu H, Tohen M, McEvoy J, Green A, et al. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 2004;185:18-24.
28. McQueen GM, Galway T, Goldberg JO, Tipper P. Impaired distractor inhibition in patients with schizophrenia on a negative priming task. *Psychological Med* 2003;33:121-9.
29. Huettel SA, Obembe OO, Song AW, Woldorff MG. The BOLD fMRI refractory effect is specific to stimulus attributes: evidence from a visual motion paradigm. *Neuroimage* 2004;23:402-8.
30. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland: Sinauer Ass, Inc., 2004.
31. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998;316:1236-8.